

# Углеводы- 2

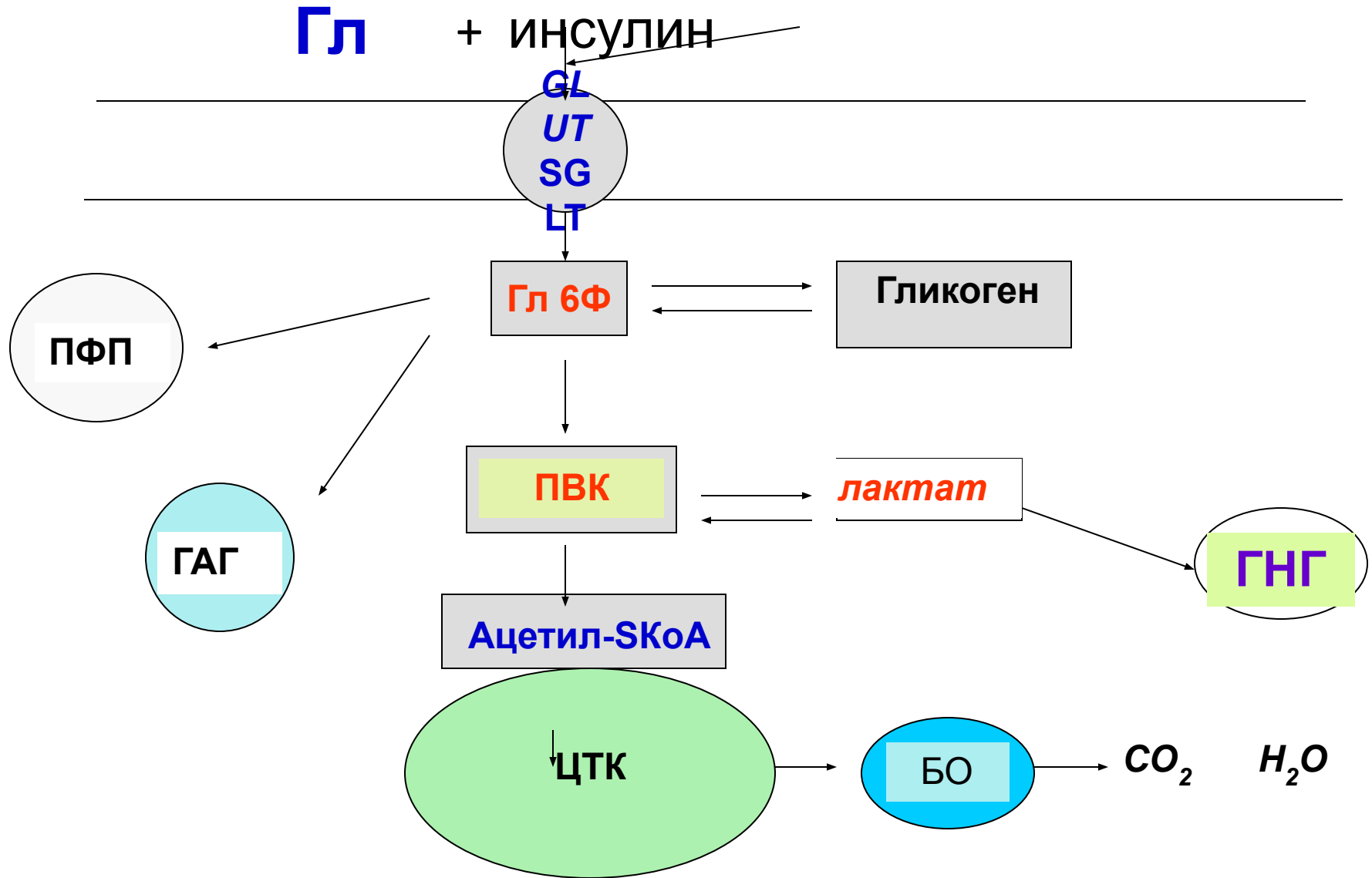
**Лекция № 9**

**Дмн, проф. А.И. Грицук**

# Содержание

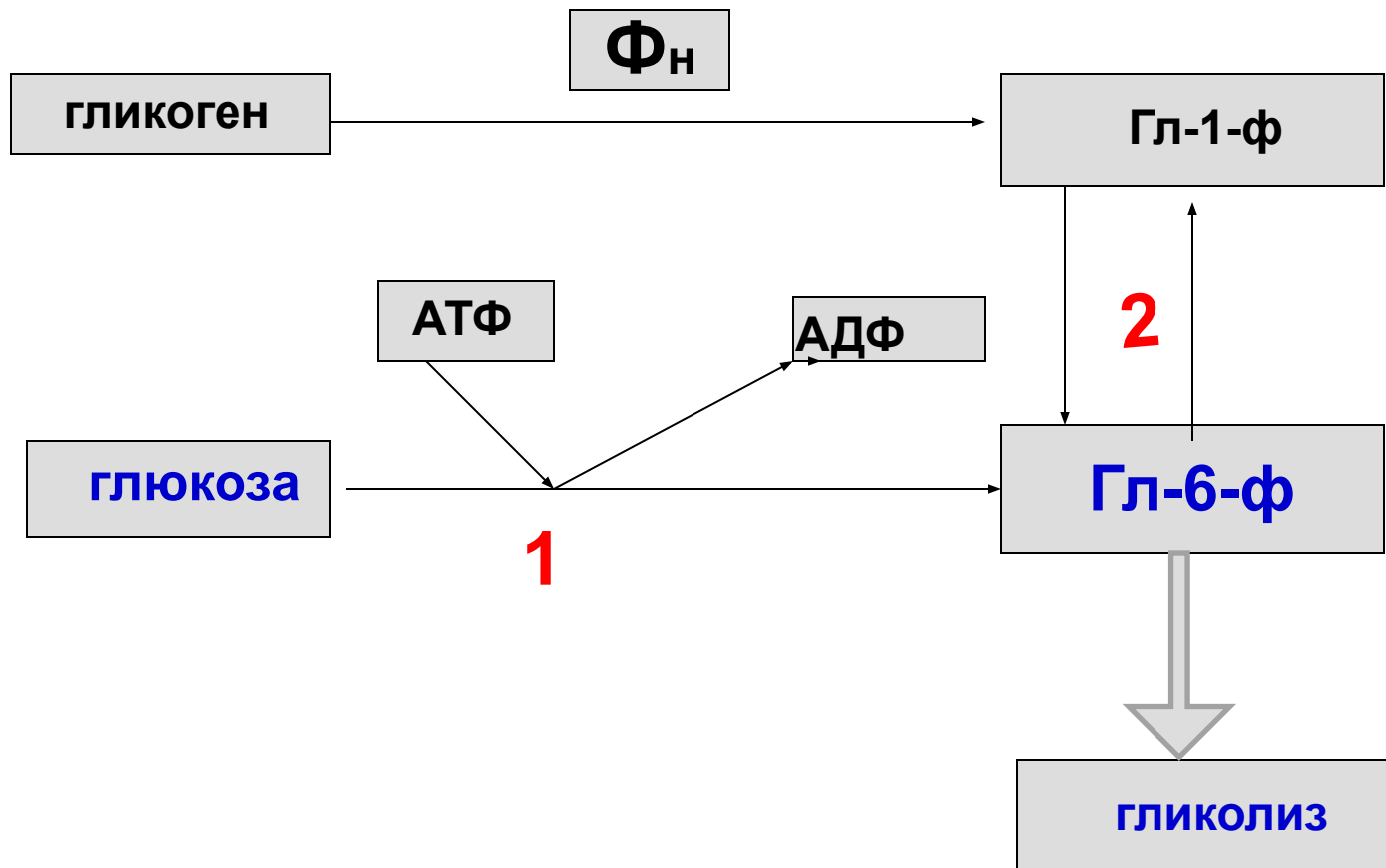
- 1. Пути обмена глюкозо-6 фосфата в тканях*
- 2. Анаэробное расщепление глюкозы*
- 3. Спиртовое брожение*
- 4. Метаболизм этанола*
- 5. Регуляция гликолиза и гликогенолиза*
- 6. Энергетический баланс окисления углеводов.*

# Пути метаболизма глюкозы



# Гликолиз и гликогенолиз

- **Гликолиз** (греч. *glykys*-сладкий, *lysis*-распад)-процесс распада глюкоз (*аэробный или анаэробный*)
- **Брожение** – анаэробный гликолиз с образованием **АТФ** и различных В-В (*спирта, лактата, ацетата, пропионата, бутирата*)
- **Гликогенолиз**- процесс распада гликогена
- В *фосфоглюкомутазной* реакции образуется **Г-6ф**, после чего пути гликолиза и гликогенолиза полностью совпадают
- В процессе гликогенолиза образуется **3** молекулы АТФ, а не **2**, (*образование Г-6ф происходит без затраты АТФ*)
- Во время синтеза гликогена расходуется АТФ, поэтому гликогенолиз и гликолиз энергетически равноценны



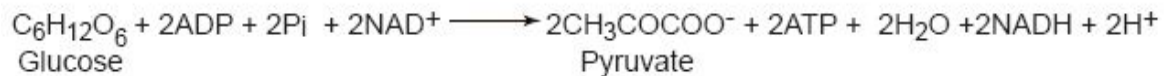
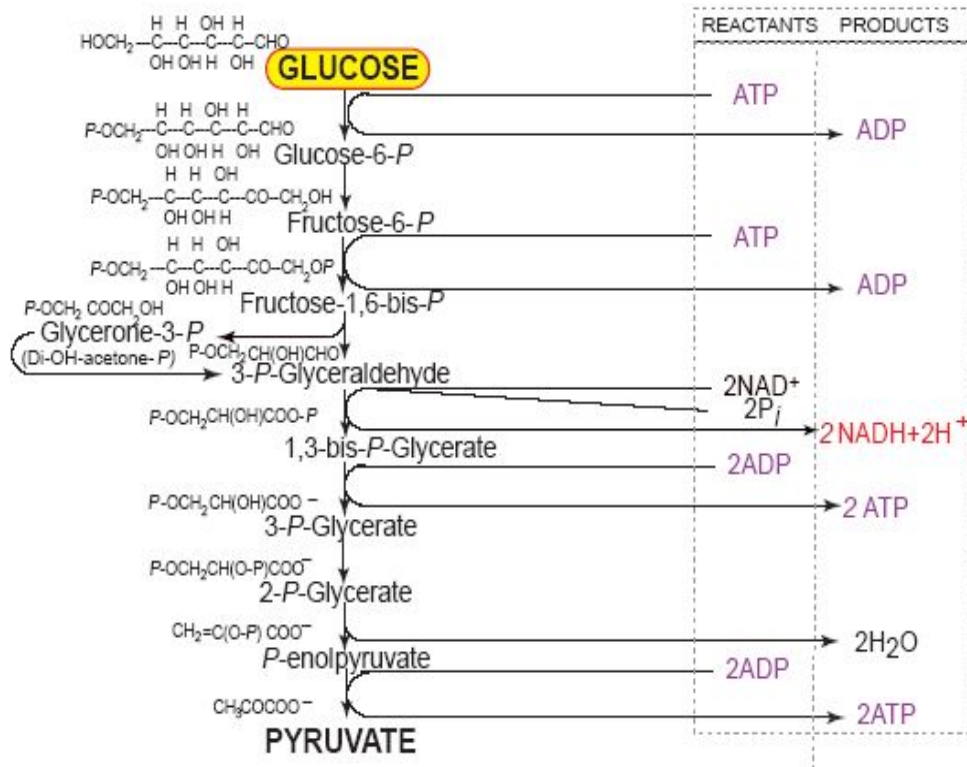
**1. Гексокиназа / глюкокиназа**

**2. фосфоглюкомутаза**

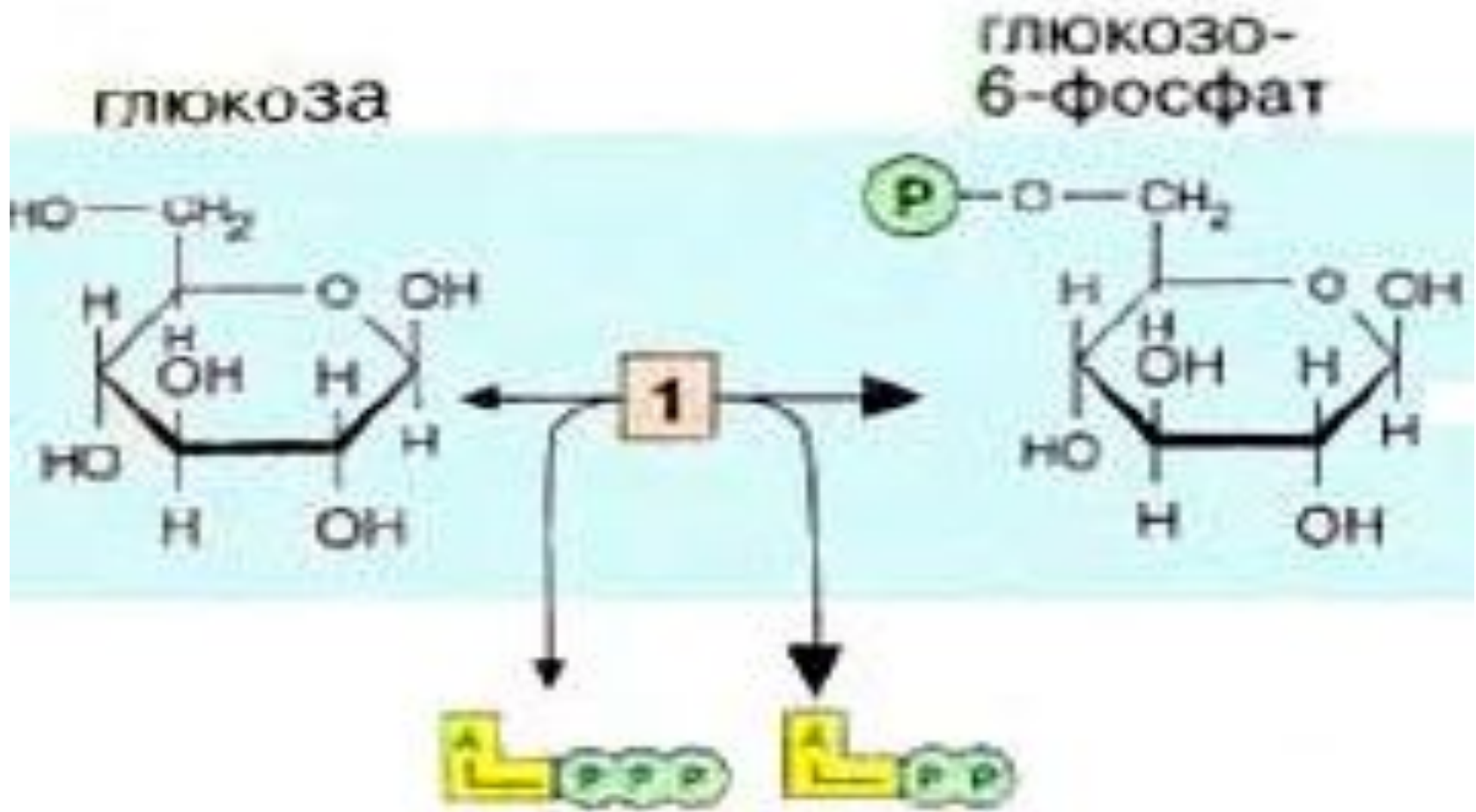
# Гликолиз

- Центральный путь энергетического обмена.
- В анаэробных условиях – гликолиз единственный путь производства энергии
- Протекает практически во всех тканях
- Активность зависит от уровня кровоснабжения ткани, т.е. ее аэрации и оксигенации
- Имеет две стадии
  - энергозатратная (подготовительная) и
  - энергопродуцирующая

# GLYCOLYSIS



# ГК реакция





# ГК реакция (прод.)

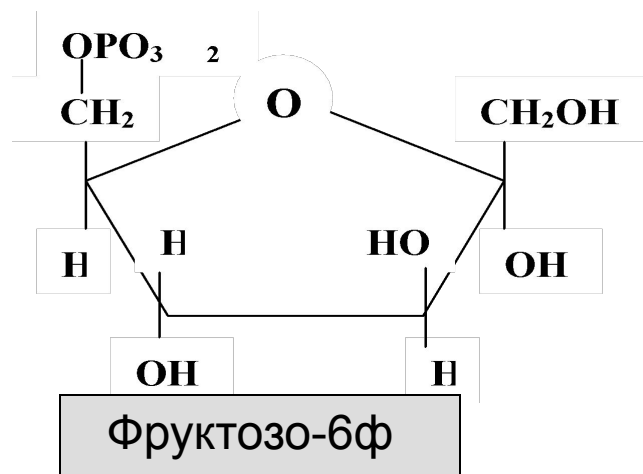
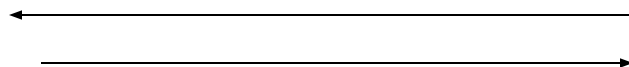
- Первая реакция гликолиза - активация (фосфорилирование) Гл.
- фермент **Гексокиназа** (*фосфотрансфераза*), может фосфорилировать фруктозу и маннозу.
- Реакции необратима, т.к. происходит диссипация большей части энергии.
- **ГК**- аллостерический фермент и ингибируется Гл-6-ф и высокими конц АТФ.
- **ГК** есть во всех клетках организма  $K_m$  **0.01- 0.1** мМ/л

- В печени, почках, поджелудочной железе есть **глюкокиназа**, которая фосфорилирует только глюкозу.
- Она не ингибируется Гл-6-ф
- имеет высокую (10 мМ/л)  $K_m$  для глюкозы т.е. «работает» при высоких конц. глюкозы.
- 2-я реакция - обратимая изомеризация Гл-6-ф с образованием более симметричной молекулы **Фр6ф**
- Фермент - **фосфогексоизомераза**

2.

фосфогексоизомераза

Гл-6-ф



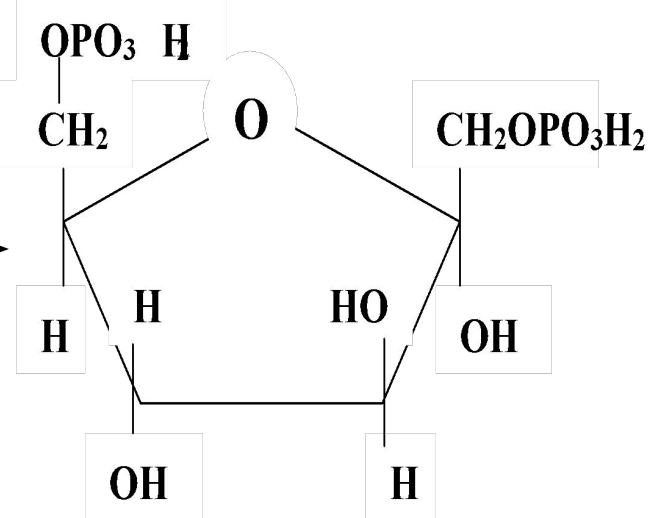
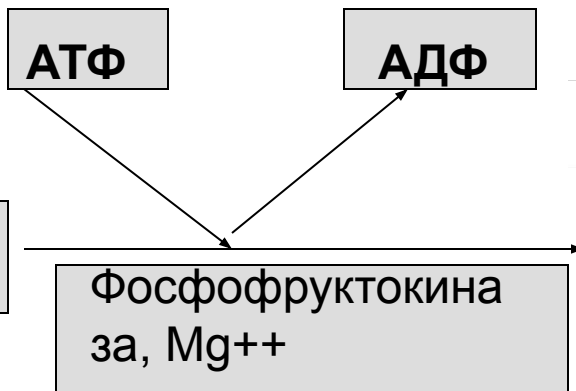
3.

Фруктозо-6-ф

АТФ

АДФ

Фосфофруктокиназа, Mg<sup>++</sup>



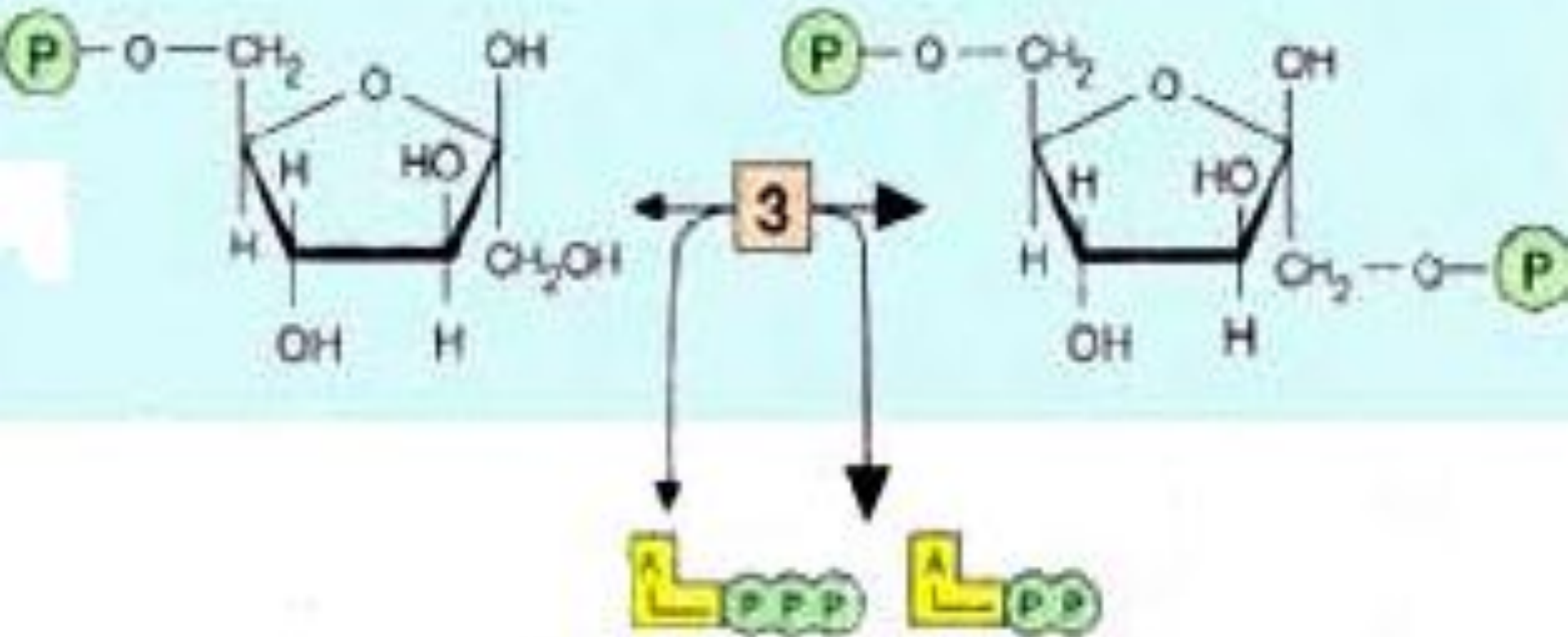
**3-я реакция** - получение симметричной молекулы

- Фермент - **Фосфофруктокиназа (ФФК)** катализирует лимитирующую стадию, определяющую скорость гликолиза в целом
- **ФФК** - аллостерический фермент, ингибируется АТФ и стимулируется АДФ и АМФ
- АТФ в разных (*субстратных или регуляторных*) концентрациях является субстратом или аллостерическим ингибитором, тормозящим гликолиз

# ФФК реакция

фруктозо-  
6-фосфат

фруктозо-  
1,6-дифосфат



# Регуляция активности ФФК и скорости гликолиза

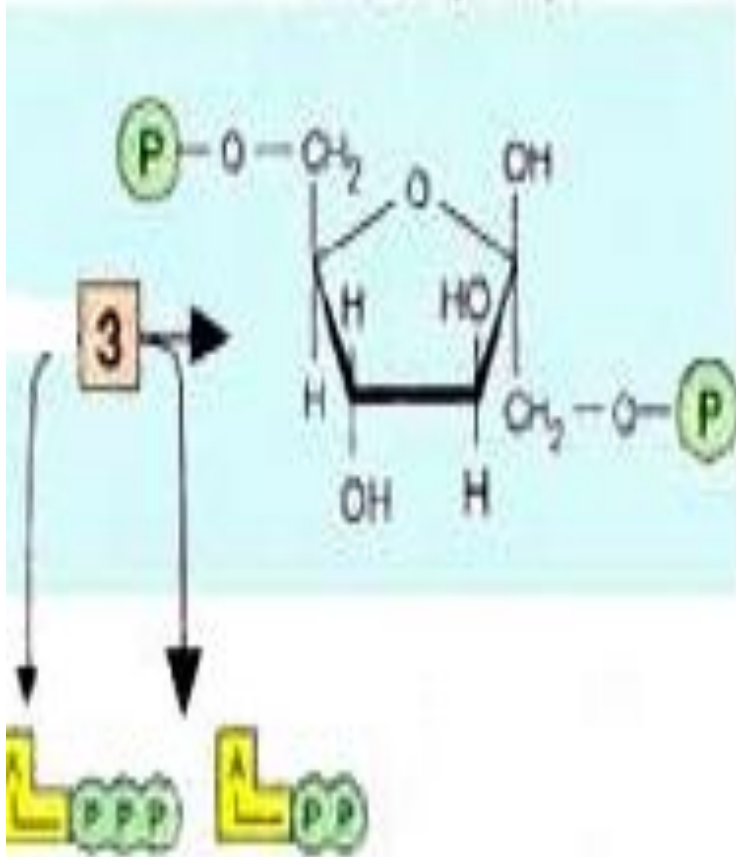
- **K<sub>m</sub>** для субстратного и регуляторного центров различны, фермент «отслеживает» уровень АТФ и зависимости от [АТФ] активируется или ингибируется
- При накоплении [АТФ] отношение АТФ/АДФ активность ФФК и гликолиза снижается, например, в неработающей мышце
- При снижении [АТФ] - обратная реакция

# Регуляция активности ФФК и скорости гликолиза (прод)

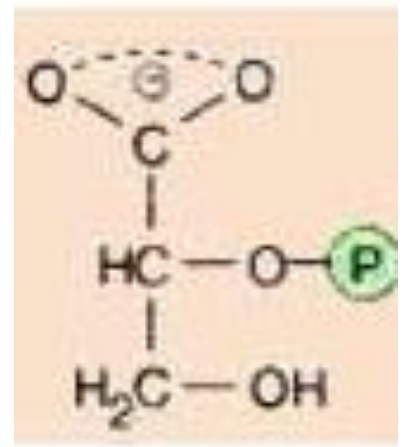
## ФФК и гликолиз:

- ингибируется цитратом, ЖК и их ацил-КоА.  
При  $\uparrow$  АТФ/АДФ, скорость ЦТК снижается  $\rightarrow$  [цитрат], который ингибирует гликолиз
- активируется ионами  $\text{Ca}^{++}$  - вторичный мессенджер (активатор многих функций клетки) например при мышечном сокращении

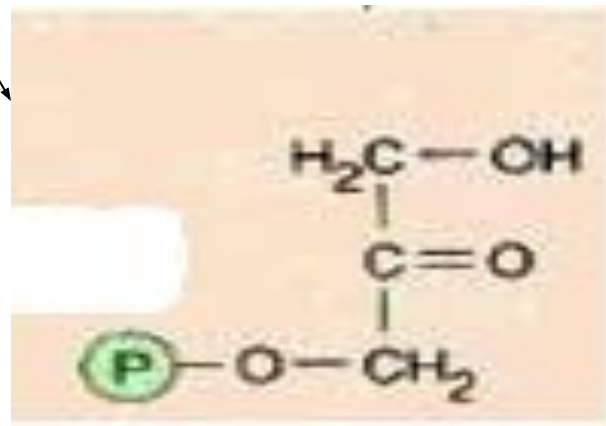
фруктозо-1,6-дифосфат



4



2 2-Фосфо-  
глицерат



дигидрокси-  
ацетон-  
3-фосфат



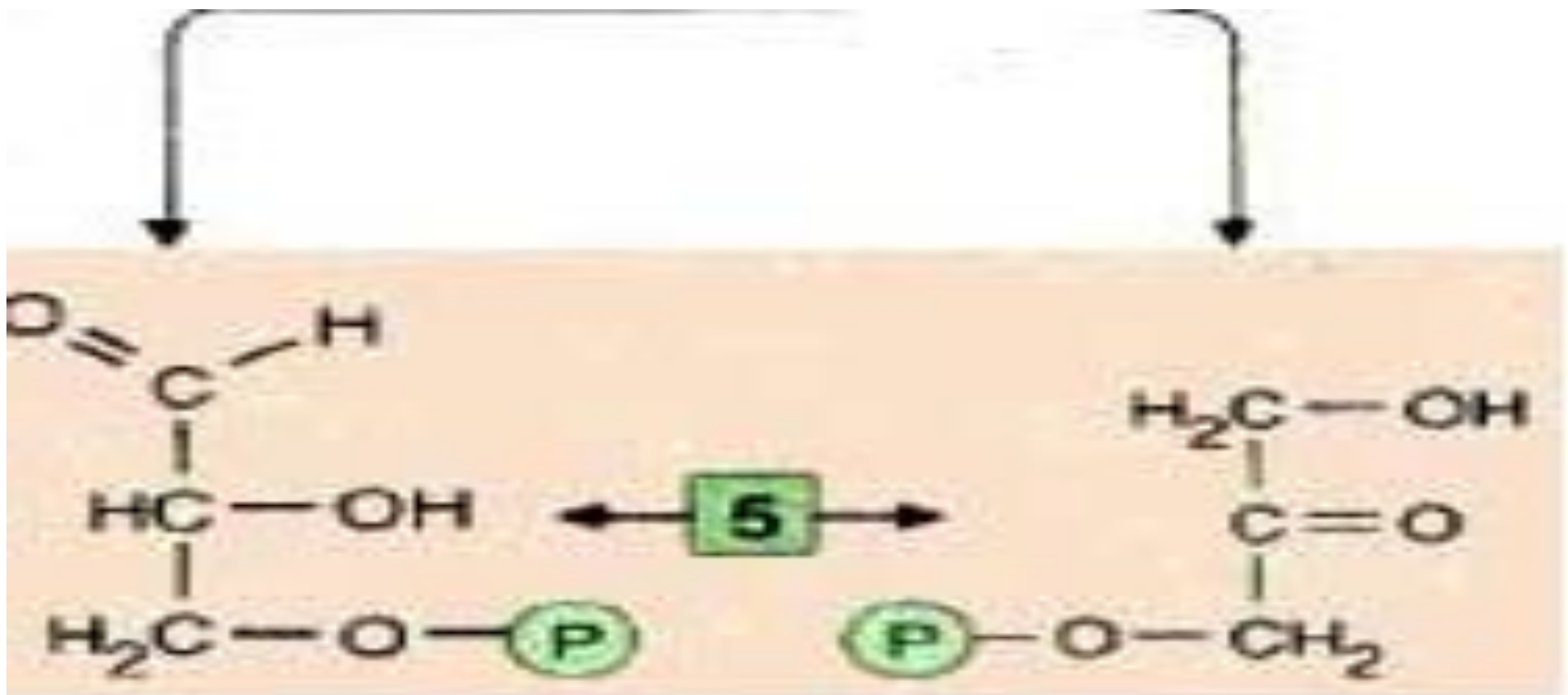
- 4-я реакция. Фермент-**альдолаза** (*лиаза*). Разрыв связи происходит в результате ослабления связи между атомами  $C_3$  и  $C_4$ , за счет смещения  $e$  плотности на периферию.
- Равновесие реакции сдвинуто в сторону распада  **$\Phi_{1,6-\Phi}$** , т.к. образующийся 3-ФГА расходуется в реакциях гликолиза.
- ***T. O.*** завершается первый этап гликолиза, связанный с расходом энергии 2 мол. АТФ на активацию субстратов.

# Характеристика альдолазы (см. учебник)

Определение активности **альдолазы** используют в энзимодиагностике при заболеваниях, связанных с повреждением или гибелью клеток при:

- *остром гепатите* активность этого фермента может увеличиваться в 5-20 раз,
- *инфаркте миокарда* – в 3-10 раз,
- *миодистрофии* – в 4-10 раз.

# Триозофосфатизомераза



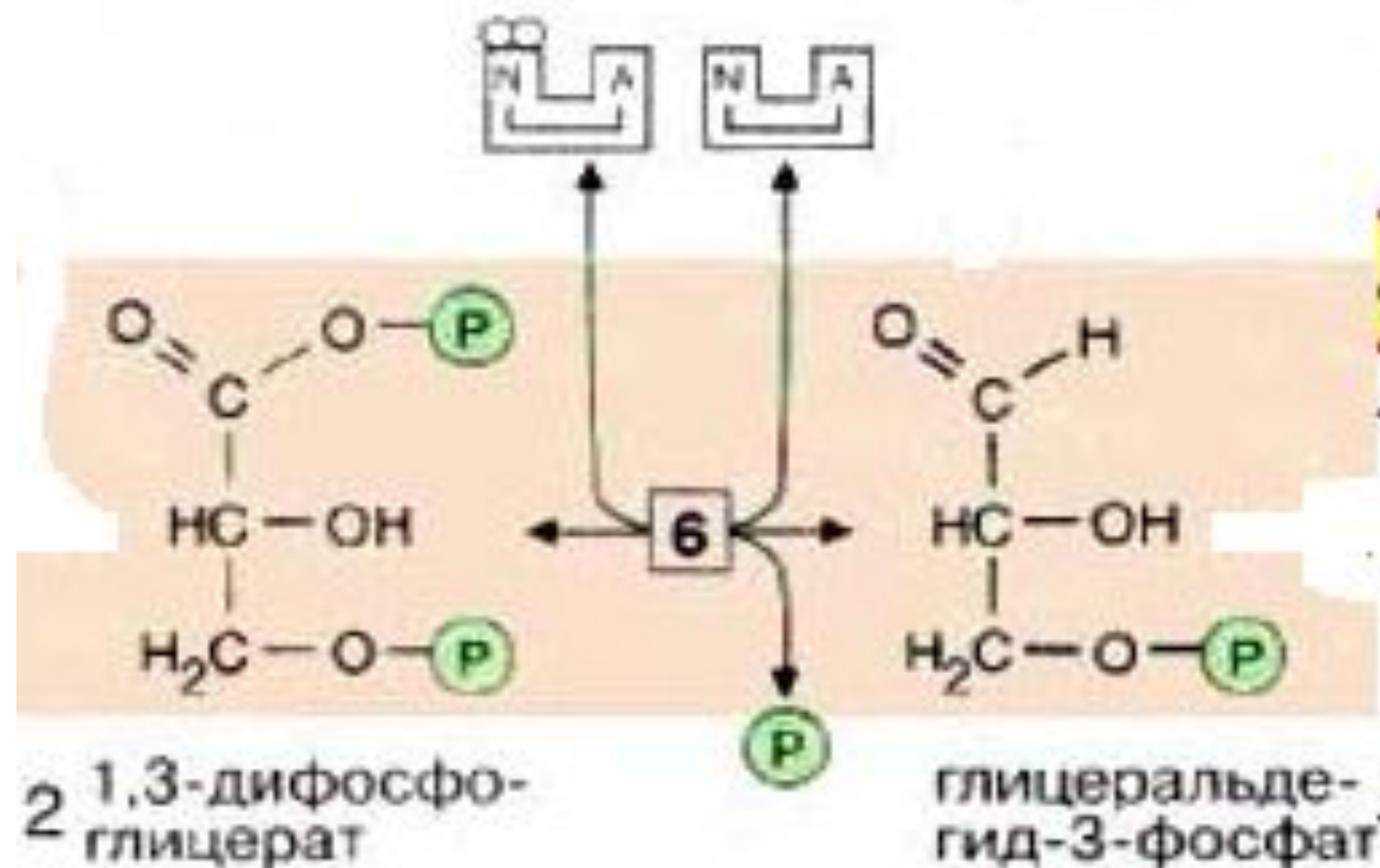
глицеральде-  
гид-3-фосфат

дигидрокси-  
ацетон-  
3-фосфат

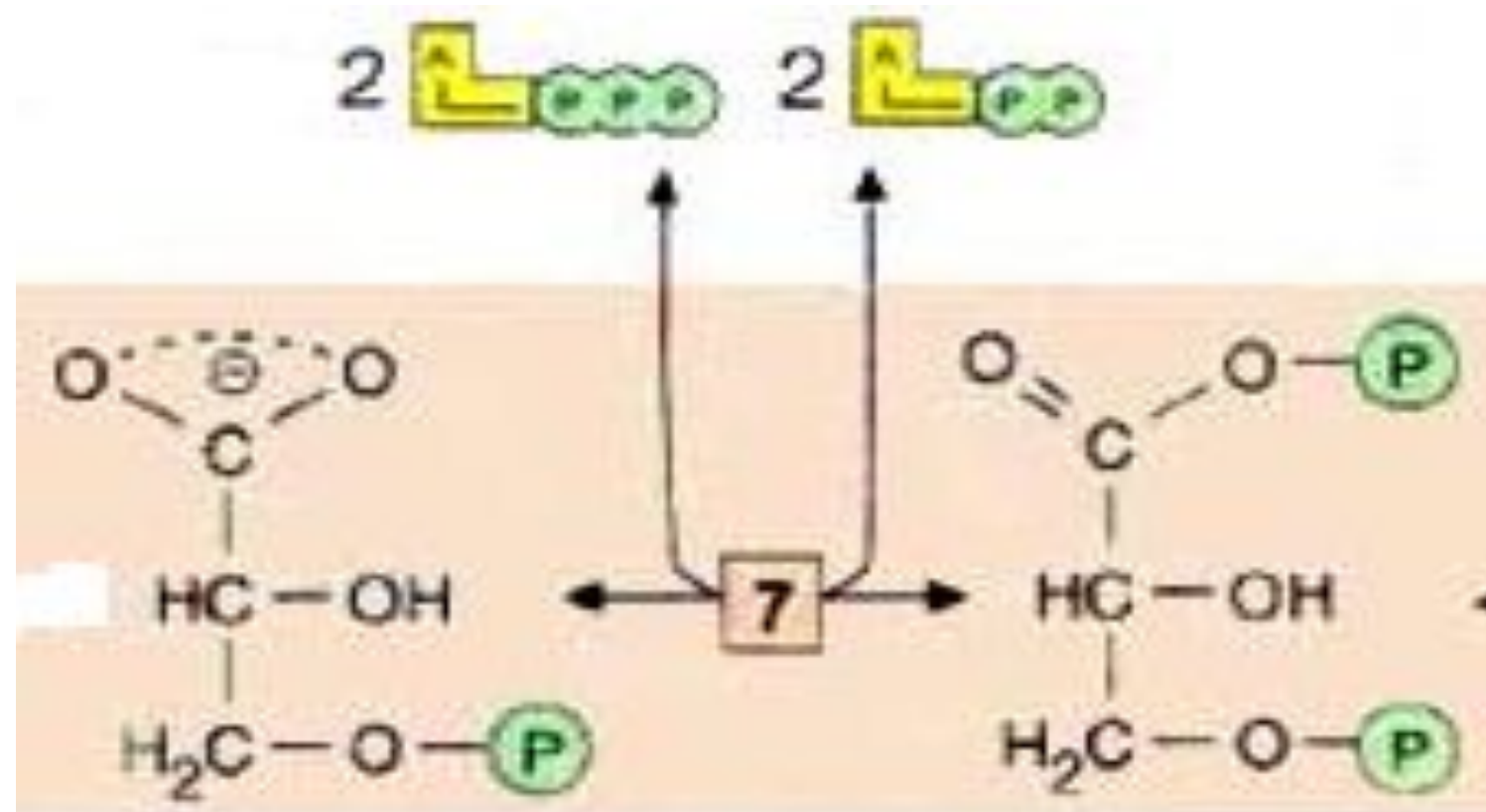
- Эти триозы — глицеральдегид-3-фосфат (**ЗФГА**) и дигидроксиацетонфосфат (**ФДА**) — превращаются один в другой *триозофосфатизомеразой* [5].
- В дальнейший метаболизм вступает 2 мол.

**ЗФГА**

- **3ФГА** затем окисляется **глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой** [6] с образованием  **$NADH + H^+$**
- Процесс называется **гликолитической оксидоредукцией**
- В этой **обратимой** реакции в молекулу включается  **$P_n$**  (для последующего «**субстратного фосфорилирования**»,) с образованием **1,3-диФГК**.
- **1,3-диФГК** содержит фосфоангидридную связь, расщепление которой сопряжено с образованием **АТФ**



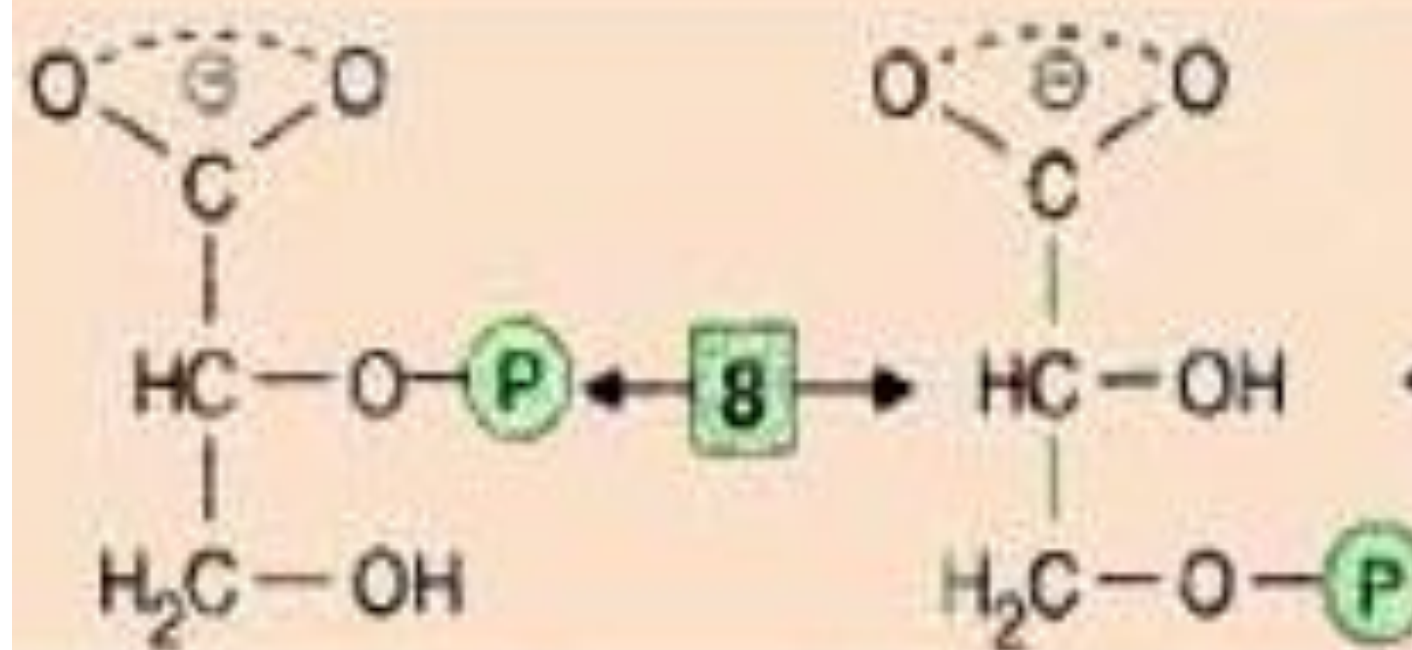
- На следующей стадии (катализируемой ***фосфоглицераткиназой*** [7]) перенос фосфата этого соединения сопряжен с образованием АТФ.



2 3-фосфоглицерат

2 1,3-дифосфоглицерат



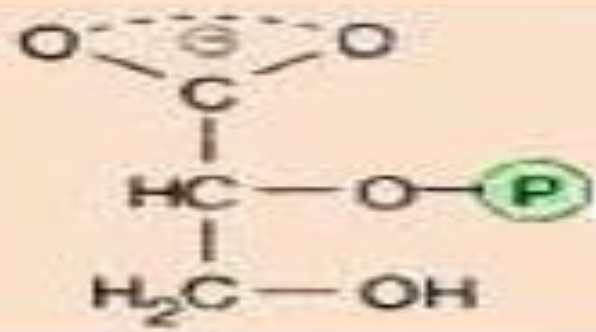


2 2-фосфо-  
глицерат

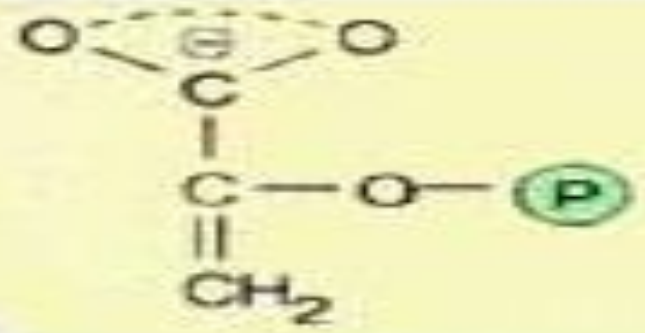
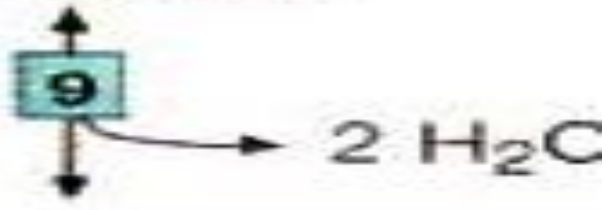
2 3-фосфо-  
глицерат

Следующие реакции:

- изомеризации **3-ФГК**, полученного в результате реакции [7], в **2-фосфоглицерат** (фермент: **фосфоглицератмутаза** [8])
- и последующего отщепления воды (фермент: **енолаза - лиаза** [9]). Продукт представляет собой сложный эфир фосфорной кислоты и *енольной формы* пирувата и потому называется **фосфоенолпируватом (ФЕП)**.

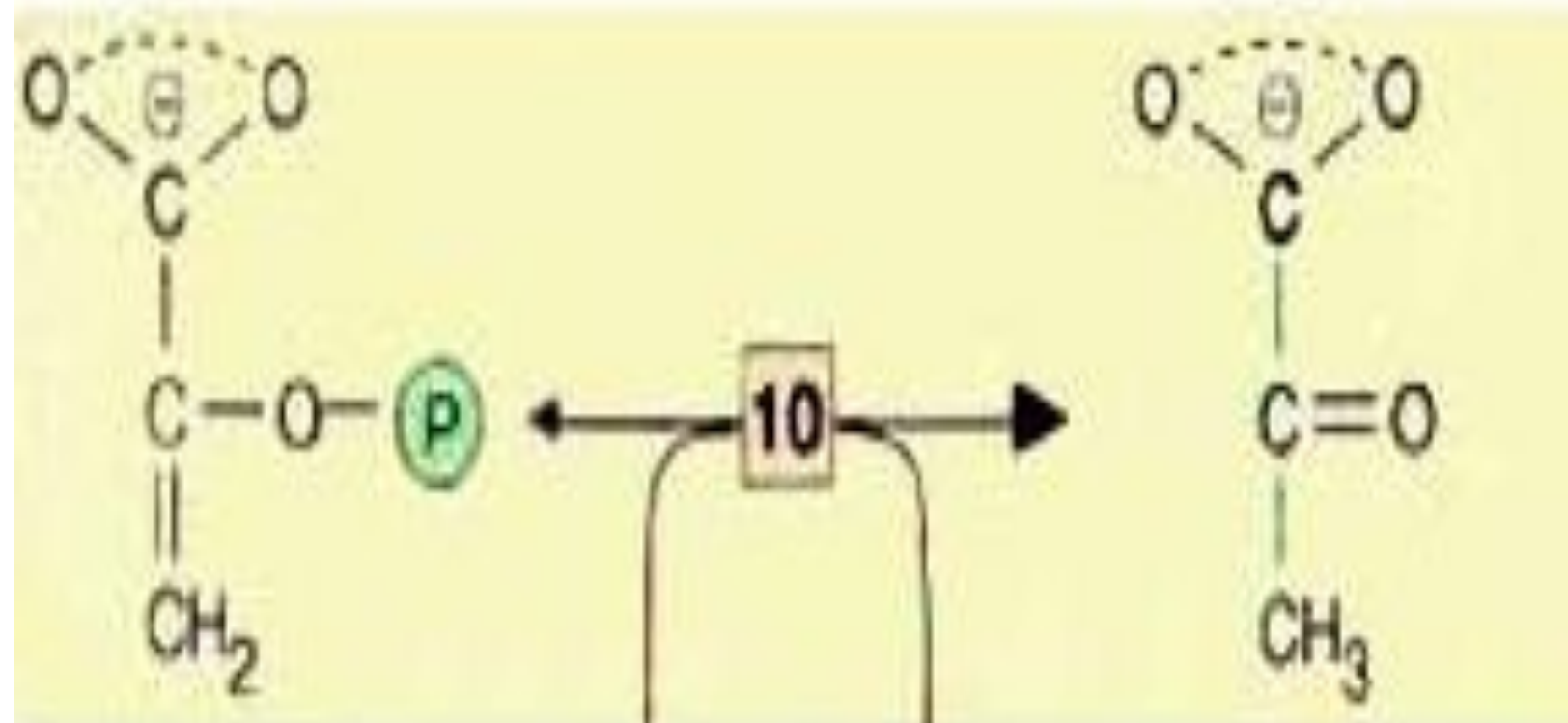


2 2-Фосфо-  
глицерат



2 фосфоенол-  
пироват

- На предпоследней необратимой стадии, которая катализируется **пируваткиназой** [10], образуются **ПВК** и АТФ.
- Это вторая энергодающая реакция гликолиза (синтеза АТФ) – вторая реакция **субстратного фосфорилирования**
- Фермент активируется **Ф1,6диф**, и ингибируется **АТФ** и **ацетил-КоА**



2 фосфоенол-пируват

2 пируват



# ЛДГ

- Завершающий стадией гликолиза является ЛДГ реакция:
- Стадия регенерации  $NAD^+$  и образования лактата



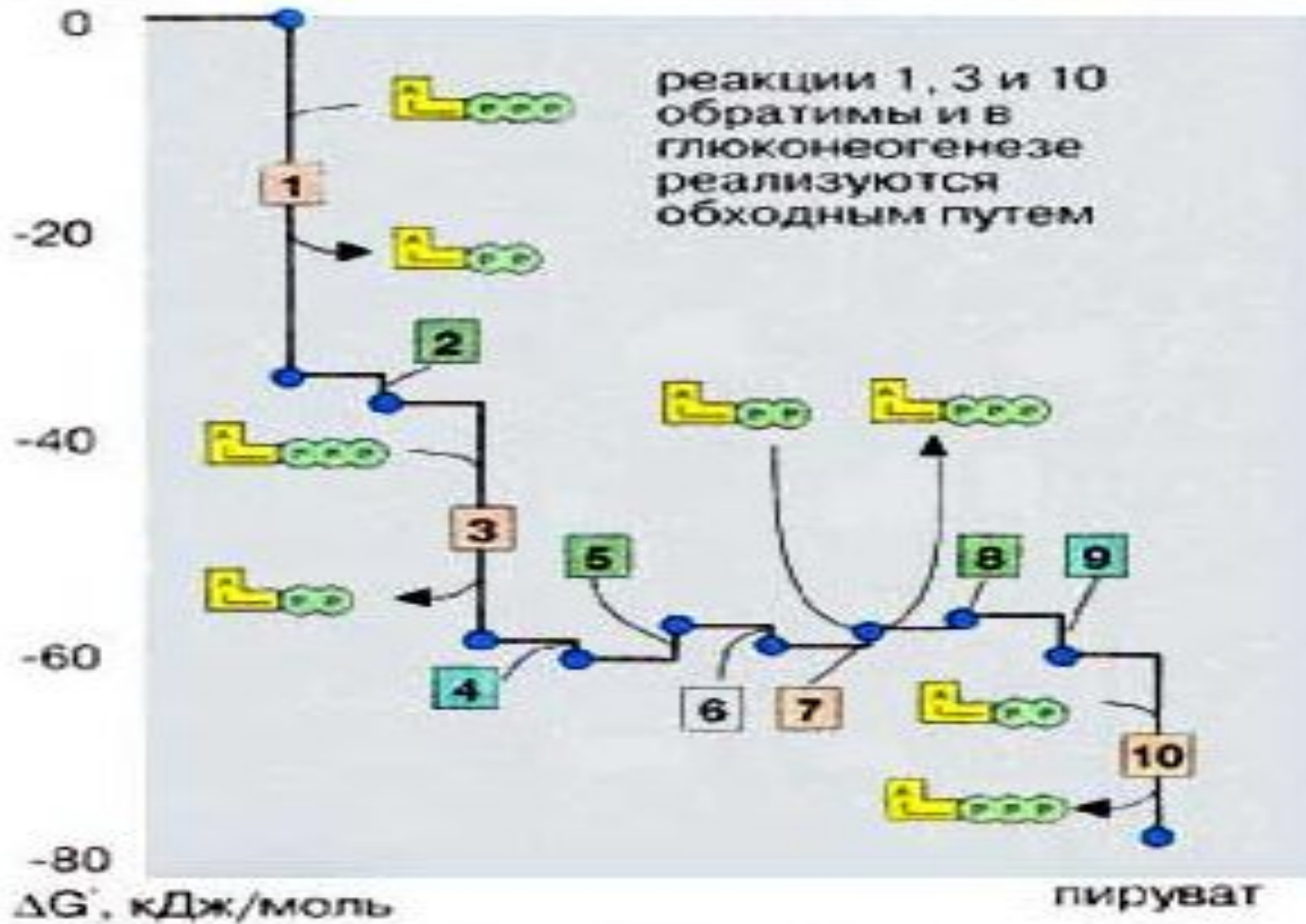
- При гликолизе на активацию одной молекулы глюкозы потребляется 2 молекулы АТФ. В то же время при метаболическом превращении каждого *С3-фрагмента* образуются 2 молекулы АТФ. В результате выигрыш энергии составляет 2 моля АТФ на моль глюкозы

# Ферменты гликолиза

- |   |                                    |    |   |
|---|------------------------------------|----|---|
| 1 | гексокиназа 2.7.1.1                | 6  | глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа 1.2.1.12 |
| 2 | глюкозо-6-фосфат-изомераза 5.3.1.9 | 7  | фосфоглицераткиназа 2.7.2.3                   |
| 3 | 6-фосфофруктокиназа 2.7.1.11       | 8  | фосфоглицератмутаза 5.4.2.1                   |
| 4 | фруктозодифосфатальдолаза 4.1.2.13 | 9  | фосфопируватгидратаза 4.2.1.11                |
| 5 | триозофосфат-изомераза 5.3.1.1     | 10 | пируваткиназа 2.7.1.40                        |



# Изменение энергии системы



# Спиртовое брожение

- Анаэробный распад глюкозы с образованием этанола
  - Все стадии до образования ПВК идентичны гликолизу
  - *Различие:*
  - ПВК <sup>1</sup> -----> Ацетальдегид <sup>2</sup> -----> Этанол
1. **ПВК** *декарбоксилаза (IV) кофермент TPP*
  2. **Алкоголь ДГ** *кофермент NADH*

# Метаболизм этанола

- Небольшая амфифильная молекула ( $R \approx 0.43\text{нм}$ ), хорошо растворима в водной и гидрофобной фазах
- В организме образуется эндогенный этанол – 20-200 мкМ/л (0.0004 – 0.001 г/л) – **буфер ацетальдегида – мощного регулятора О-В процессов**
- У животных с низким содержанием эндогенного этанола его метаболизм и выведение повышены
- Вероятно у человека потребность в экзогенном этаноле м.б. отчасти объяснена снижением его эндогенного содержания при стрессе, старении, голодании, авитаминозах и т.д.

# Метаболизм этанола (прод.)

- 3 пути метаболизма:

1. **Алкоголь ДГ** – низкоспецифичный NAD-завис. фермент цитоплазмы (до 80% экз. этанола)



≈ 80% монголоидов и 5-20% европеоидов имеют  $\text{АДГ}_2 2-1 (\beta_2\beta_1)$  и  $\text{АДГ}_2 2(\beta_2\beta_2)$  с высокой активностью (быстрый токсич. эффект)

# Метаболизм этанола (прод.)

2. **МЭОС** – микросомальная этанолокисляющая система (10-20% экз. этанола)



- Индуцибельная система действием спиртов, и др. ксенобиотиков
- У алкоголиков до 50-70% экз. этанола, причем одновременно метаболизируют и др. ксенобиотики (причина толерантности к алкоголю)
- Более высокая  $K_m$  чем у АДГ
- Попутно образуются АФК, повреждающие различные ткани – печень миокард, ЖКТ и др

# Метаболизм этанола (прод.)

## 3. *Минорный каталазный путь* (до 2%)



Наиболее активен в мозге и пероксисомах  
печени

# Метаболизм ацетальдегида (Ац)

- **Ац** подвергается окислению до ацетата 2 путями

1. минорный **альдегдоксидазный**:



при этом образуются различные АФК, вызывающие пероксидный стресс и поражение внутренних органов

2. **АцДГ** обнаружена в разных органах (печень до 40%, почки, ЖКТ, эритроциты):



# Метаболические эффекты этанола

## (100-150 г.)

- Увеличение в цит и Мх [**Ац**], [ **$NADH+H^+$** ]
- Ингибирование ***NAD-зависимых ДГ*** (ЦТК, ДЦ, окисление ЖК), что еще более увеличивает [ **$NADH+H^+$** ] – лактат-ацидоз
- Торможение окисления ЖК и синтез эндогенных ТГ – жировая инфильтрация и дегенерация внутр. органов (жировая печень, тигровое сердце и др.)
- Активация продукции и окисления эндогенного сукцината
- Снижение скорости ТД и ОФ – потребления  **$O_2$**  (*низкоэнергетическое состояние*)
- Метаболизм этанола и высокая [ **$NADH+H^+$** ] инициирует образование АФК и пероксидный стресс, ПОЛ – изменение вязкости мембран их повреждение, а также белков, ДНК и др.
- Апоптоз, дегенеративные повреждение внутр. органов



# Метаболические механизмы формирования зависимости

- Катехоламиновая эйфория
- Увеличение продукции эндогенного этанола
- Снижение скорости потребления  $O_2$  – (*низкоэнергетическое состояние*) - образование в ГМ медиаторов торможения ГАМК, ГОМК
- Взаимодействие Ац и биогенных аминов и образование морфиноподобных в-в (*сальсолинол, бета-карболины, тетрагидропапаверолины*)
- Истощение и нарушение обмена **дофамин → норадреналин** причина депрессий между приемами этанола
- Гипогликемия из-за алиментарных нарушений и торможения ГНГ
- Снижение продукции половых гормонов (депрессия)

